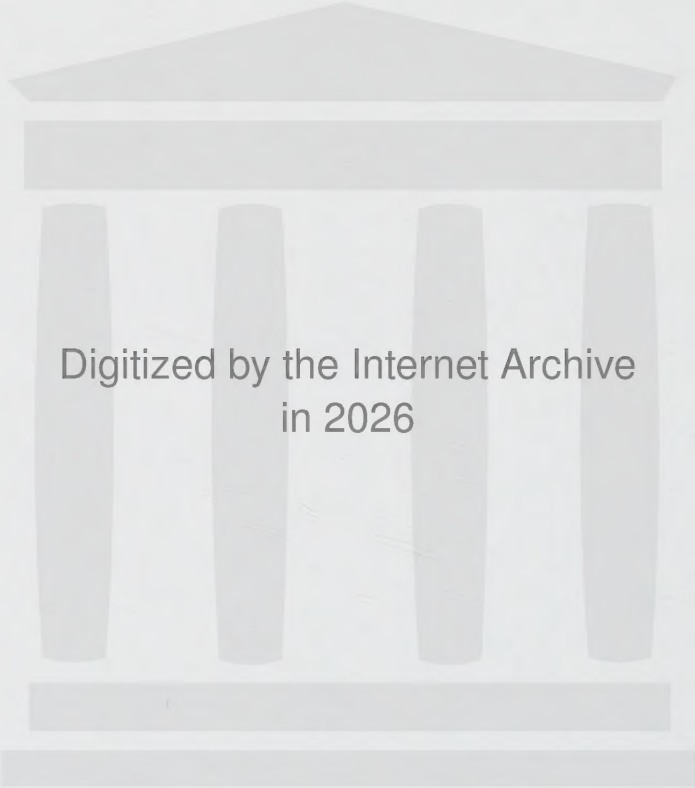


UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
VON 3-PHOSPHOGLYCERAT-NATRIUM
AUF DEN STOFFWECHSEL
URÄMISCHER RATTEN

Heinz Klems

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0046

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
VON 3-PHOSPHOGLYCERAT-NATRIUM
AUF DEN STOFFWECHSEL
URÄMISCHER RATTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heinz Klems
aus Dortmund

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dr. E. MATOUSCHEK

Mitberichterstatter: Professor Dr. F. MAY

Dekan: Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 9.6.1964



GLIEDERUNG

1. Einleitung
2. Das akute Nierenversagen
 - a) Pathogenese
 - b) Klinik
 - c) Therapie
3. Physiologie der Kationenbewegungen
 - a) Ionenverteilung im Intra- und Extracellulärraum
 - b) Die Kaliumspeicherung der Zelle als aktive Stoffwechselleistung
 - c) Die Abhängigkeit des aktiven Kationentransportes vom Stoffwechsel der energiereichen Phosphorsäureester
4. Biochemie der C_3 -Körper
 - a) Abbau der Kohlenhydrate bis zur Stufe der Brenztraubensäure
 - b) Energiegewinn aus dem Abbau der Kohlenhydrate
5. Methodik
6. Ergebnisse
7. Diskussion der Ergebnisse und Zusammenfassung

1. EINLEITUNG

Die in den letzten zwei Jahrzehnten gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens haben auch für die Therapie dieser Zustände große Bedeutung erlangt, da sie mit der Aufdeckung der pathophysiologischen Mechanismen zugleich die Möglichkeiten einer kausalen Behandlung der vielfältigen im Verlauf der Anurie auftretenden Funktionsstörungen aufzeigten.

Beim akuten Nierenversagen, dem die verschiedensten Ursachen zugrunde liegen können, kommt die Nierenfunktion zum Erliegen. Als Folge der Anurie entwickeln sich sehr rasch eine Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut sowie schwere Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes und des Säurebasengleichgewichtes. Der Ausfall der Niere als Regulationsorgan für die Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten bedingt im Verlauf der Urämie eine Störung der verschiedensten Fermentmechanismen. In besonderem Maße sind auch diejenigen Enzymverbindungen betroffen, welche über Glykolyse und Zitronensäurezyklus die Bildung energiereicher Phosphatverbindungen, die zur Aufrechterhaltung der großen Differenz der Elektrolytkonzentrationen zwischen intra- und extracellulärem Raum erforderlich sind, unterhalten. Ausdruck dieser Störung ist die Angleichung der Elektrolytkonzentrationen in intra- und extracellulärer Flüssigkeit, wobei der hohe Anstieg des extracellulären Kaliums eine besondere Gefährdung für den Organismus darstellt.

Die Dauer der Anurie ist unterschiedlich lang und beträgt meist etwa zwischen 6 und 12 Tagen. Zu den häufigsten Komplikationen während der anurischen Phase zählt der Tod an Kreislaufversagen, das Lungenödem und die Kaliumintoxikation. Gelingt es, unter entsprechender Therapie das Stadium der Anurie zu überwinden, setzt mit z. T. erheblichen Harnmengen eine polyurische Phase ein, die im Verlauf von Wochen zur Wiederherstellung der Nierenfunktion führt.

Die Hauptaufgabe bei der Behandlung des akuten Nierenversagens besteht darin, den Kranken über das Stadium der Anurie hinwegzubringen, ihre Entwicklung zu hemmen und die Zusammensetzung des inneren Milieus des Organismus in den Grenzen zu halten, die mit dem Leben vereinbar sind, solange die Funktion der Nieren ausgeschaltet ist. Die bisherige Therapie bestand im wesentlichen aus Glukose-Insulin-Infusionen unter Zusatz alkalisierender Substanzen, in der Absicht, den endogenen Katabolismus der Zelle einzudämmen, den Austritt von Kalium aus den Zellen zu begrenzen sowie die Azidose zu beeinflussen.

Durch die bisherigen medikamentösen Maßnahmen konnte besonders die Kaliumintoxikation nicht in befriedigender Weise beeinflußt werden. Wir testeten deshalb im Tierversuch einen phosphorylierten C_3 -Körper, von dem wir annahmen,

daß er in der Lage sei, über wenige Stufen hinweg energiereiche Phosphatverbindungen aufzubauen.

Vorliegende Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen über den Einfluß von 3-Phosphoglycerat-Natrium auf den Stoffwechsel urämischer Ratten. Durch bilaterale Nephrektomie wurde eine experimentelle Anurie herbeigeführt, um den Einfluß der genannten Substanz auf den Krankheitsverlauf testen zu können.

2. PATHOGENESE, KLINIK UND THERAPIE DES AKUTEN NIERENVERSAGENS

Das akute Nierenversagen mit Anurie hat in den letzten zwei Jahrzehnten an Häufigkeit erheblich zugenommen. Als hauptsächliche Ursachen kommen in Betracht die Zunahme von schweren Unfällen mit Crush-Syndrom und Myo- und Hämolyse, die enorme Zunahme der Behandlung mit Blutkonserven sowie die Behandlung mit differenten Medikamenten, welche zu toxisch-allergischen Schäden führen können (1).

Nach MERRILL werden diese Krankheitsbilder als akutes Nierenversagen bezeichnet, worunter wir eine schlagartig einsetzende Oligurie oder Anurie verstehen. Folgende Faktoren spielen dabei nach den heutigen Erkenntnissen eine entscheidende Rolle (2):

1. Praerenale Störungen

- a) Blutdruckabfall, Schock, Blutvolumenschumpfung
- b) Hämolyse und Myolyse
- c) Kochsalzmangel und Exsikkose
- d) endogene Intoxikationen

2. Renale Störungen

- a) Vergiftungen
- b) toxisch-allergisch
- c) infektiös

3. Postrenale Störungen mit Behinderung des Harnabflusses

- a) Ureterenverlegung
- b) Verlegung des Blasenausganges

Diese pathogenetischen Mechanismen können einzeln oder im Zusammenwirken das akute Nierenversagen herbeiführen und stellen das Bindeglied zwischen der Vielzahl der ätiologischen Faktoren dar, welche das Krankheitsgeschehen auszulösen vermögen.

Zu einer Nierenischämie führen in der Hauptsache die mit einem Blutdruckabfall oder mit einer Verminderung des Blutvolumens einhergehenden Erkrankungen. So können nach schweren Traumen oder eingreifenden Operationen auftretende Schockzustände, ferner Flüssigkeitsverluste nach Verbrennungen sowie innere oder äußere Blutungen durch Zentralisation des Kreislaufes mit Absinken der Nierendurchblutung zum Sistieren der Harnproduktion führen (3).

Toxische Nierenschädigungen werden in erster Linie nach Vergiftungen mit Sublimat, Tetrachlorkohlenstoff, Arsen und Wismut beobachtet. Zunehmend an Be-

deutung gewinnen medikamentöse Intoxikationen, bei denen neben einer direkten, toxischen Wirkung allergische Gefäßreaktionen eine Rolle spielen. Vornehmlich bei den schlechtlöslichen älteren Sulfonamidpräparaten, wie Sulfadiazinen und Sulfathiazolen, kam es nicht selten zu Anurien durch Konkrementbildung in den Harnwegen (4). Die kombinierte Anwendung von Hexamethylentetramin mit Sulfonamiden kann ebenfalls zu Kristallausscheidungen führen, da bei saurer Reaktion Hexamethylentetramin Formaldehyd abspaltet, das mit den Sulfonen eine unlösliche Verbindung eingeht (5). Durch Alkalisierung des Harns wird die Löslichkeit der genannten Substanzen wesentlich größer und somit die Gefahr der Kristallausfällung erheblich eingeschränkt.

Eine Harnstauung bei Verlegung der abführenden Harnwege durch Tumoren, Steine, Blutgerinsel oder Hämatome kann in fortgeschrittenen Stadien durch Steigerung des intrarenalen Druckes ischämische Veränderungen des Nierenparenchyms hervorrufen und unter dem Bild der doppelseitigen hydronephrotischen Schrumpfnieren zur Urämie führen (6).

Sinkt der arterielle Blutdruck und damit der zur Primärharnbereitung erforderliche Filtrationsdruck in den Glomeruli unter einen kritischen Wert von 60-80 mmHg ab, kommt es zur Oligurie oder Anurie. Im Zusammenhang damit treten mehr oder weniger ausgeprägte herdförmige, hypoxämische Strukturveränderungen an den Tubuli auf. Durch die dabei einsetzende Zerstörung der Basalmembran kommt es zu einer Kontinuitätsstrennung der Harnkanälchen (Tubulorhexis nach OLIVER (3). Die Verteilung der ischämischen Bezirke ist sowohl im Bereich der Nieren als auch im Verlauf des einzelnen Nephrons völlig unregelmäßig, es können alle Abschnitte des Tubulus vom proximalen Konvolut bis zum Sammelrohr befallen sein. Tubulorhexis, Tubulusnekrose und Zerreißung der Basalmembran haben einen Austritt von Tubulusflüssigkeit in das Niereninterstitium zur Folge, was zu einer weiteren Verminderung der Harnmenge und zur ödematösen Durchtränkung des Nierenparenchyms führt. Das Ödem wiederum bewirkt einen Anstieg des intrarenalen Druckes, der durch Kompression der Tubuli und der zuführenden Gefäße Nierendurchblutung und Harnmenge weiter reduziert. Die Prognose der ischämischen Tubulusläsionen ist abhängig von der Anzahl der nicht geschädigten Harnkanälchen, da es nach Zerreißung der Basalmembran nur selten zu einer Wiederherstellung der normalen Tubulusfunktion kommt.

Bei den durch toxische Einwirkungen bedingten Nierenveränderungen finden sich alle Übergänge von leichten Epithelläsionen bis zur völligen Nekrose des Tubulusepithels. Im Gegensatz zur diffusen Anordnung der ischämischen Veränderungen werden bei den toxischen Läsionen mehr gleichförmige Schädigungen, und zwar in einem bestimmten Tubulusanteil, der für alle Nephrene gleich ist, gefunden (2). Wichtig ist, daß die Basalmembran erhalten bleibt und damit die Voraus-

setzung für die Wiederherstellung des tubulären Apparates gegeben ist.

Neben diesen, den tubulären Anteil des Nephrons betreffenden Veränderungen, findet man sekundär entstandene Schädigungen im Bereich des Glomerulum, die sich nach LOSSE in fünf Gruppen einteilen lassen und isoliert oder miteinander kombiniert auftreten können (3).

In der Mehrzahl der Fälle lassen sich eine Anämie der Glomerulusschlingen, diffuse neben herdförmigen Verquellungen der Glomerulusschlingenmembran, Schwellung des Cytoplasmas sowie Vermehrung der Schlingenendothelien nachweisen. Daneben beobachtet man häufig eine Schwellung der Polkissen im Bereich des Glomerulusstiels. Eine zweite Gruppe zeigt neben diesen Veränderungen eine Aufquellung und Ablösung der Kapselendothelien sowie Ablagerungen amorpher Eiweißmassen in den BOWMAN'schen Kapselräumen. Besonders nach Transfusionszwischenfällen findet man außer diesen Veränderungen neben unterschiedlich stark mit Erythrocyten angefüllten Glomerulusschlingen extracapilläre Erythrocytenanhäufungen, wie sie von LETTERER und MASSHOFF (3) bei der sogenannten erythrolytischen Nephrose beschrieben wurden. In seltenen Fällen, insbesondere dann, wenn die Patienten durch den Einsatz der künstlichen Niere längere Zeit überlebt haben, wurden zum Teil erhebliche Verquellungen der Schlingen- und Kapselmembranen zusammen mit einer Proliferation des Schlingen- und Kapselendothels nachgewiesen. Selbst totale Nekrosen aller Anteile des Nephrons wurden in einzelnen Fällen nachgewiesen (3). Die angeführten Befunde zeigen, daß das akute Nierenversagen keine isolierte tubuläre Erkrankung ist, sondern alle Anteile des Nephrons erfassen kann, wenn auch in Abhängigkeit von der primären Noxe das Ausmaß der Schädigung im Bereich der einzelnen Nephronabschnitte teilweise erhebliche Unterschiede aufweisen kann.

Die klinische Symptomatologie des akuten Nierenversagens läßt im allgemeinen zwei gut voneinander abzugrenzende Phasen unterscheiden (2). Das Stadium der Oligurie bzw. Anurie mit Retention harnpflichtiger Substanzen, an das sich, nach verschieden langer Zeit, ein polyurisches, reparatives Stadium anschließen kann. Ziel aller therapeutischen Bemühungen ist deshalb, die anurische Phase bis zum Abschluß der Regeneration des Tubulusepithels zu überwinden. Entsprechend der Fragestellung soll in dieser Arbeit lediglich auf das anurische Stadium eingegangen werden. Die Symptomatik des akuten Nierenversagens ist gekennzeichnet durch die Folgen einer allgemeinen Zellschädigung mit Störungen der Enzymmechanismen und die daraus sich ergebenden Auswirkungen auf den gesamten Zellstoffwechsel, die Zellpermeabilität, den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, das acidobasische Gleichgewicht und den Eiweißstoffwechsel.

In der anurischen Phase steigt der Reststickstoff im Blut rasch an, in leichten Fäl-

len um 30 - 40 mg/d, in schweren um 80 - 90 mg/d. Charakteristisch für die akute Anurie ist der relativ stärkere Anstieg des Harnstoffes verglichen mit dem des Kreatinins. Gleichzeitig findet man erhöhte Konzentrationen der aromatischen Oxsäuren, die mit der Xanthoprotein- und Indikanreaktion erfaßt werden (7). Verschiedene Brenzkatechinamine, darunter wahrscheinlich das Epinephrin und das Norepinephrin, die möglicherweise bei den cardio-vaskulären Störungen eine Rolle spielen, wurden ebenfalls erhöht gefunden (8). Der hohe Anfall von Endprodukten des Eiweißstoffwechsels findet seine Erklärung in der Einschmelzung körpereigenen Gewebes zur Energiegewinnung, um die Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen des Organismus zu gewährleisten (9).

Die Störungen im Mineralhaushalt beruhen auf Verschiebungen von Kalium, Natrium, Phosphat und Sulfat zwischen Intra- und Extracellulärraum, ein Vorgang, der von STRAUB als Transmineralisation bezeichnet wurde (1). Entsprechend den Konzentrationsgradienten treten aus der geschädigten Zelle Kalium, Phosphat und Sulfat aus, Natrium und Chlorid dagegen wandern in die Zelle, woraus sich entsprechende Veränderungen im Extracellulärraum ergeben.

Zu den gefährlichsten Erscheinungen des akuten Nierenversagens zählt die Hyperkaliämie, hervorgerufen durch einen gesteigerten Gewebs- und Eiweißabbau sowie eine erhöhte Permeabilität der Zellmembran. Die Akkumulation des Kaliums in der extracellulären Flüssigkeit auf Kosten seiner intracellulären Konzentration wird begünstigt durch die gleichzeitig vorliegende Acidose (10). Bei schweren urämischen Zuständen mit starkem Zellverfall wird die Hyperkaliämie zum führenden Symptom und geht in die Kalium-Intoxikation über. Diese ist gekennzeichnet durch muskuläre und neurale Funktionsstörungen, die sich auch am Herzen auswirken und durch das EKG sichtbar gemacht werden können. Zunächst treten hohe, zeltförmige, oft asymmetrische T-Zacken auf, später kommt es zu einer QRS-Verbreiterung, Senkung der St-Strecke und Abflachung der T-Wellen. Die klinischen Symptome sind Herzrhythmusstörungen, Tachycardie, Abschwächung der Eigenreflexe bis zum Reflexverlust, weiterhin Lähmungen, Parästhesien, Verwirrungszustände und Muskelschmerzen.

In der Regel wird die Hyperkaliämie von einer geringfügigen Hyponatriämie und einer metabolischen Acidose begleitet. Die Hyponatriämie ist wahrscheinlich Ausdruck einer Störung im Mechanismus der Ionenpumpen mit einem Übertreten von Natrium aus dem Extracellulärraum in die Zelle. Erhöhte Natriumverluste finden sich nach Diarrhöen sowie nach häufigem Erbrechen. Eine relative Hyponatriämie kann bei Überwässerung des Organismus vorliegen. Anhaltendes Erbrechen kann außerdem zu Hypochlorämie führen. Der Serum-Phosphatspiegel zeigt einen deutlichen Anstieg, und zwar wird sowohl der anorganische als auch der in Form organischer Verbindungen vorliegende Phosphor erhöht gefunden. Davon

beeinflusst zeigt die Calciumkonzentration, welche eng mit dem Phosphatstoffwechsel verbunden ist, eine geringe Abnahme der nicht an Eiweiß gebundenen, ionisierten Fraktion.

Die Acidose beim akuten Nierenversagen ist metabolisch bedingt durch den Austritt anorganischer Anionen (Phosphate, Sulfate und Chloride) aus den Zellen und die Retention organischer Säuren, deren Anfall durch den endogenen Eiweißabbau noch gesteigert ist. Der Anionen-Überschuß führt zu einer Verminderung des Bikarbonats mit vermehrter Abatmung von Kohlendioxyd in der Lunge. Klinisch tritt diese Veränderung als KUSSMAUL'sche Atmung in Erscheinung. Solange dieser Ausgleich noch wirksam ist, sprechen wir von einer kompensierten Acidose, die, wenn die Pufferungsmöglichkeiten des Blutes überschritten werden, in die dekompensierte Acidose übergehen kann (9).

Die klinischen Zeichen der Urämie treten im allgemeinen bei Rest-N-Werten von 120 bis 150 mg % in Erscheinung, können aber auch schon bei geringeren Konzentrationen beobachtet werden, wie überhaupt zwischen klinischem Verlauf und Laborwerten keine sichere Korrelation besteht. Die Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Hautjucken bei hochgradiger Trockenheit der Haut, Lungenödem sowie ein charakteristischer foetor ex ore. Durch Störungen der Erythropoese kann es zum Auftreten einer sekundären Anämie kommen, wobei die Hb-Konzentration in kurzer Zeit auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfallen kann. Eine weitere Komplikation der Urämie stellt die Pericarditis dar, die gelegentlich hämorrhagischen Charakter annehmen kann, jedoch nur selten zu einer röntgenologisch erfaßbaren Vergrößerung der Herzsilhouette führt (11).

Die Therapie des akuten Nierenversagens erfolgt in erster Linie nach den Erfordernissen des Elektrolyt und Wasserhaushaltes sowie der Bereitstellung einer ausreichenden Kalorienmenge, um den endogenen Eiweißkatabolismus in möglichst geringen Grenzen zu halten und damit den Anstieg harnpflichtiger Abbauprodukte des N-Stoffwechsels zu verringern.

Durch genügende Kalorienzufuhr in Form von Kohlenhydraten und Fetten kann der endogene Eiweißabbau auf ein Minimum reduziert werden, da diese Stoffe eiweißsparend wirken. Es kommt somit darauf an, mit Hilfe von Kohlenhydraten und Fetten dem Organismus eine ausreichende Kalorienzahl zur Verfügung zu stellen. Durch Verabreichung von Testosteronderivaten, bei denen die anabole Wirkung im Vordergrund steht, glaubt man, ebenfalls eine Herabsetzung des endogenen Eiweißabbaus erreichen zu können (12).

Wichtig ist ferner eine genaue Kontrolle des Wasserhaushalts, was am zweckmäßigsten durch tägliches Wiegen geschieht. In der anurischen Phase gibt der Patient durch die perspiratio insensibilis und faeces täglich 800 bis 1000 ml Wasser

ab, davon ist das endogen, bei der Verbrennung von Kohlenhydraten und Fetten entstehende Oxydationswasser mit etwa 400 ml abzuführen, so daß vermutlich ein täglicher Wasserverlust von ungefähr 1/2 l resultiert. Nur dieser tägliche Wasserverlust darf ersetzt werden, da es sonst zur Überwässerung mit der Gefahr des Hirn- und Lungenödems kommen kann. Zur Vermeidung dieser Komplikationen nimmt man eine tägliche Gewichtsabnahme von ca 300 g in Kauf.

Die konservative Therapie der Hyperkaliämie besteht in der Verabreichung von Kalium-Antagonisten. Zur Behandlung akuter, lebensbedrohlicher Zustände, wie sie schwere Störungen der cardialen Reizleitung darstellen, eignen sich 10 bis 20 %ige NaCl-Lösungen zur raschen Senkung des Kaliumspiegels, Natrium ist der wirkungsvollste Antagonist des Kaliums, jedoch ist der Erfolg dieser Maßnahme nur von kurzer Dauer, nach einer halben bis zwei Stunden ist eine erneute Infusion erforderlich. Na-Lactat oder Na-Bikarbonat können wirkungsvoller sein als NaCl, da bei beiden ein alkalisierender Effekt hinzukommt. In Kombination der Antagonisten-Therapie wurde von MERONEY und HERDORN eine Infusionslösung angegeben, bestehend aus Ca-Glukonat, Na-Bikarbonat, Dextrose und Insulin.

Kationenaustauscher werden von verschiedenen Autoren nicht empfohlen (MERONEY, MERRILL, SARRE), da die Austauscher die Ionen ihrer Umgebung gegen die eigenen Wasserstoff- und Ammoniumionen austauschen, wodurch es entweder zur Acidose oder zur Ammoniumintoxikation kommen kann, wenn gleichzeitig ein Leberschaden vorliegt. Zudem ist der Natrium- und Kaliumverlust des Körpers bei der Passage dieser Austauscher durch den Darm schwer kontrollierbar und kann zu unerwünschten Elektrolytverlusten führen.

Weiterhin versucht man, die Kaliumdistribution im Organismus durch Mineralocorticoide und DOCA (Desoxycorticosteronacetat) zu beeinflussen in der Annahme, daß diese Stoffe den aktiven Transport der Kationen durch die Zellmembran und die Rückführung des Kaliums in die Zelle unterstützen.

Hält die Anurie über viele Tage an und geht in das Zustandsbild der Uraemie über, besteht nach Ansicht verschiedener Autoren die Indikation zur extrarenalen Entschlackung. Hierbei lassen sich, in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit, vier verschiedene Methoden unterscheiden (SARRE):

Austauschtransfusion,
intestinale Dialyse,
peritoneale Dialyse und die
sogenannte künstliche Niere.

Durch die subtile Handhabung der konservativen Therapie unter besonderer Berücksichtigung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes gelingt es jedoch in zunehmen-

dem Maße besser, die Uraemie allein mit konservativen Maßnahmen zu beeinflussen und ohne den Einsatz apparativer Dialysiervorrichtungen das Stadium der Anurie zu überwinden. Zudem ist die Möglichkeit der Durchführung einer extracorporalen Dialyse nur an wenigen, großen Kliniken gegeben, so daß die konservative Therapie des akuten Nierenversagens nach wie vor ihre Berechtigung besitzt.

3. PHYSIOLOGIE DER KATIONENBEWEGUNGEN

Zu den Hauptaufgaben der Niere zählt die Regulation des milieu interne (C. BERNHARD), dessen Konstanterhaltung für den ungestörten Ablauf der Zellfunktion von entscheidender Bedeutung ist. Unter den verschiedensten Belastungen hält die Niere den Salz- und Wasserhaushalt des Organismus und darüberhinaus die Relation der einzelnen Ionen zueinander konstant. Eine Fülle von Regulationsmechanismen verhindert das Auftreten größerer Schwankungen in der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten und sichert damit die Intaktheit und Funktion der intra- und extracellulären Stoffwechselvorgänge.

LIEBIG fand im Jahre 1847, daß Muskelasche wesentlich mehr Kalium enthält als Natrium, während in der Blutasche bedeutend mehr Natrium als Kalium vorhanden ist. Ein Vergleich der molaren Konzentrationen niedermolekularer Substanzen (Glukose, Harnstoff, Aminosäuren und andere organische Verbindungen) und Elektrolyte in Plasma und interstitieller Flüssigkeit zeigt weitgehende Übereinstimmung mit Ausnahme des höheren Gehalts des Plasmas an Eiweißkörpern. Anders liegen die Verhältnisse bei der intracellulären Flüssigkeit. Die Gesamtkonzentration aller Elektrolyte ist zwar derjenigen des Extracellulärtraumes gleich, jedoch ist deren Zusammensetzung eine völlig andere. Aus Abb. 1 geht hervor, daß im Extracellulärtraum Natrium das Hauptkation ist, die Chloride das Hauptanion sind, im Intracellulärtraum dagegen Kalium das vorherrschende Kation ist, während bei den Anionen Phosphate, Sulfate und Proteinate dominieren. Man nimmt heute an, daß trotz dieser unterschiedlichen Zusammensetzung das osmotische Gleichgewicht zwischen extracellulärer und intracellulärer Körperflüssigkeit auf beiden Seiten der Zellmembran erhalten bleibt.

Die ersten Versuche, das Wesen dieser ungleichen Ionenverteilung zu ergründen, wurden bald nach der Jahrhundertwende von OVERTON, HÖBER (13) und anderen unternommen. Heute weiß man - ausgehend von Versuchen mit radioaktiven Isotopen als Tracer - daß es sich bei den zwischen Zellen und Außenflüssigkeit bestehenden Konzentrationsunterschieden nicht, wie man früher angenommen hatte, um statische, sondern um dynamische Gleichgewichte handelt.

Daraus folgt die Anwesenheit eines aktiven energieverbrauchenden Transportmechanismus, welcher einer passiven Diffusion entgegenwirkt und die Konzentrationsunterschiede der einzelnen Ionen zwischen Intra- und Extracellulärtraum aufrecht erhält.

Ein ständig unterhaltener intracellulär Kalium-stapelnder und Natrium-abschiebender Prozeß wirkt jeder Änderung der Konzentrationsgradienten entgegen und gewährleistet die dynamische Stabilität dieses Systems. Während das Verhältnis zwischen intra- und extracellulären Kaliumionen beim Säugetiermuskel etwa

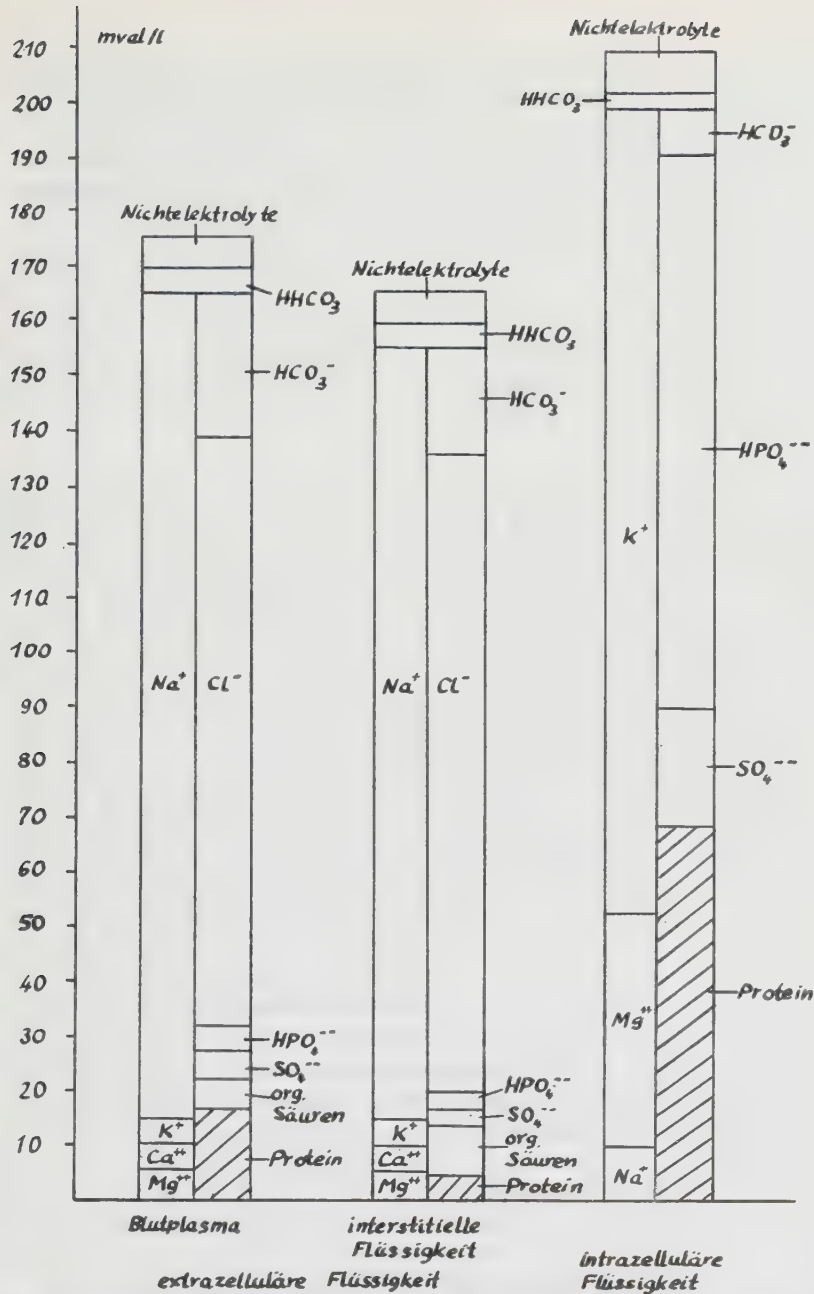


Abb. 1 Zusammensetzung von Blutplasma, interstitieller und intracellulärer Flüssigkeit

1 : 20 beträgt, finden sich annähernd umgekehrte Verhältnisse für das Natriumion. Die restitutive Kationenbewegungen erfolgen somit gegen ein Diffusionsgefälle und erfordern den Aufwand einer beträchtlichen osmotischen Arbeit, die nur durch intensive Stoffwechselprozesse ermöglicht wird. In der Erregung verlaufen die Kationenbewegungen thermodynamisch freiwillig in Richtung des Diffusionsgefälles, wobei es zur Freisetzung der gespeicherten Energie kommt. Ein nicht unbeträchtlicher Teil dieses Energievorrates steht der Zelle in Form osmotischer Energie zur Verfügung und wird nach FLECKENSTEIN (14) als Kaliumspeicher oder Kaliumbatterie der Zelle bezeichnet. Man versteht darunter die Summe der Konzentrationsarbeiten für Kaliumstapelung und Natriumelimination, mit anderen Worten, die osmotische Gesamtenergie, die in den hohen Konzentrationsunterschieden zwischen den extra- und intracellulären Natrium- und Kaliumionen vorliegt.

Aufgrund dieser selektiven Kaliumakkumulation in der Zelle ist die Zellmembran als Grenzfläche Sitz eines hohen elektrischen Potentials (15). Die einfachste Form eines elektrischen Potentials stellt das sogenannte Diffusionspotential dar, das zustandekommt durch die Verschiedenheit der Wanderungsgeschwindigkeiten von Kation und Anion in einem Lösungsmittel, in dem ein Elektrolyt in zwei verschiedenen Konzentrationen enthalten ist. Das schnelle Ion eilt dem langsameren im Konzentrationsgefälle voraus und drückt der verdünnten Lösung seine Ladung auf. Die Lösung lädt sich positiv auf, wenn das Kation schneller wandert und wird negativ, wenn das Anion rascher ist. Es entwickelt sich ein Diffusionspotential, das so lange bestehen bleibt, als ein Konzentrationsunterschied vorhanden ist und dessen Größe bestimmt wird von der Differenz der Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen (16). Trennt man die verschieden konzentrierten Lösungen zusätzlich durch eine selektiv permeable Membran, wird das Diffusionspotential noch erheblich verstärkt, und es entsteht ein Membranpotential, dessen Größe sich mit Hilfe der NERNST'schen Formel berechnen läßt (17). In ähnlicher Weise entstehen die Zellmembranpotentiale, bedingt durch die ungleichmäßige Verteilung der einzelnen Ionen im Intra- und Extracellulärraum und das Vorhandensein einer selektiv permeablen Membran. Das Potential der Zellmembran entspricht etwa dem nach der NERNST'schen Gleichung errechneten Potential für die ungleiche Verteilung der Kaliumionen zu beiden Seiten der Zellmembran, was jedoch für pathologische Zustände, und damit auch für die urämische Intoxikation, nicht zutrifft.

Schon im Jahre 1902 postulierte OVERTON die Existenz einer Natriumpumpe und verstand darunter einen Mechanismus, der dem Konzentrationsausgleich zwischen intra- und extracellulären Kalium- und Natriumionen entgegenwirkt. Untersuchungen mit dem Ziel, die elektrolytakkumulierenden Mechanismen der Zellmembran aufzuklären, wurden vor allem an folgenden Modellen durchgeführt (13):

1. An isolierten Nerven (CARCINIUS) bzw. Nervenfasern des Tintenfisches (HODGKIN und KEYNES)
2. Am isolierten Muskelpräparat bzw. am intakten Zwerchfellpräparat der Ratte (VERZAR, FLECKENSTEIN)
3. An überlebenden Organschnitten, insbesondere von Leber, Nieren und Gehirn (KREBS, DAVIES und MUDGE).

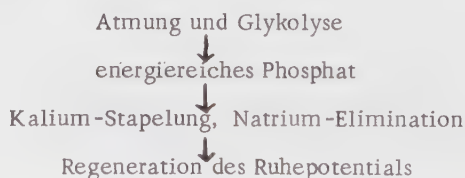
Dabei ließ sich eine enge Verknüpfung der Kationenbewegungen mit dem aeroben und anaeroben Kohlenhydratstoffwechsel zeigen, TAUGNER, LOHMÜLLER und FLECKENSTEIN 1949, BRAUN und TAUGNER 1952 konnten das Zusammenwirken von Kalium und Glukose an isolierten Zwerchfell-Phrenicuspräparaten von Ratten und Mäusen demonstrieren, die in Kalium- und Glukose-freier Tyrodelösung bis zur Unerregbarkeit gereizt worden waren. Wurde der Lösung KCl oder Glukose allein zugesetzt, trat keine Erholung ein, erst bei gleichzeitiger Anwesenheit von Kalium und Glukose kehrte die Erregbarkeit schnell wieder zurück. Glukose konnte bei diesen Experimenten durch Na-Lactat oder Na-Pyruvat ersetzt werden. Der restitutive Effekt der Kaliumionen auf die mechanische Leistung des Muskels ist also an das Vorhandensein oxydabler Substanzen gebunden, die den Rücktransport des Kaliums in das Innere der Faser energetisch ermöglichen und zur Wiederherstellung der ursprünglichen Konzentrationsdifferenzen beitragen. Versuche von TURNER, EGGLESTON und KREBS (1950) unter Verwendung von radioaktivem K^{42} ergaben schon im Ruhezustand der Zelle eine erstaunlich hohe Aktivität der Ionenpumpen, was damit zu erklären ist, daß das Ruhepotential der Zelle nur durch aktive Rückresorption des ständig aus der Zelle in den Extracellulärraum austretenden Kaliums aufrechterhalten werden kann. Man darf deshalb annehmen, daß ein wesentlicher Teil des Zellstoffwechsels im Dienste der Kaliumstapelung und Natriumelimination stehen muß.

Für die Aufrechterhaltung der in den Zellen vorhandenen Kaliumkonzentration ist in besonderem Maße der oxydative Stoffwechsel verantwortlich, jedoch können auch glykolytische Umsetzungen zur Kaliumfixation beitragen. Die enge Verknüpfung der intracellulären Kaliumstapelung mit den aeroben und anaeroben Stoffwechselprozessen konnte an verschiedenen Geweben nachgewiesen werden und selbst bei niederen Lebewesen wie Hefe (PULVER und VERZAR, 1940, HEVESY und NIELSEN 1941, ROTHSTEIN und ENNS 1946), Colibakterien (LEIBOWITZ und KUPERMINTZ 1942, ROBERTS, ROBERTS und COWIE 1949) oder Algen (SCOTT und HAYWARD 1953) ließ sich ein Zusammenhang zwischen Kohlenhydratassimilation und Kaliumaufnahme zeigen, was die Vermutung nahelegt, daß die Fähigkeit zum aktiven Kationentransport nicht auf Muskel- und Nervengewebe höherer Organismen beschränkt ist, sondern eine fundamentale Funktion des Protoplasten darstellt.

Auf enge Zusammenhänge zwischen Kaliumfixierung und Phosphorylierungsprozessen hat als erster VERZAR hingewiesen, eine Klärung erfolgte jedoch erst in den letzten Jahren, insbesondere durch Untersuchungen des Arbeitskreises um KREBS und DAVIES. Verschiedene Autoren fanden (VERZAR 1939, TERNER, EGGLESTON und KREBS 1950, DAVIES und KREBS 1952), daß 2,4-Dinitrophenol (= DNP) den aktiven Kationentransport im Gehirn völlig unterbinden kann. Mit Dinitrophenol behandelte Gewebsschnitte sind nicht mehr in der Lage, das intracelluläre Kalium zurückzuhalten und Natrium aus der Zelle zu eliminieren. Die Folge ist eine Angleichung der Elektrolytkonzentrationen zwischen Gewebe und Außenflüssigkeit sowie eine Quellung des Gewebes. Dabei läßt Dinitrophenol in geeigneten Konzentrationen Atmung und Glykolyse intakt, verhindert dagegen die Bildung energiereicher Phosphate aus den Stoffwechselprozessen der Kohlenhydrate (LOOMIS und LIPMANN 1948). Trotz eines Anstieges des Sauerstoffverbrauches und der Glykolyse, was als Kompensationsversuch zu bewerten ist, kommt es zu einer hochgradigen Verarmung der Zelle an energiereichen Phosphatverbindungen. Genauere Untersuchungen an zahlreichen Geweben ergaben, daß mit Dinitrophenol vergiftete Zellen nicht in der Lage sind, ihr Membranpotential nach vorangegangener Reizung zu regenerieren. Dabei trat eine völlige Blockierung der Repolarisation dann ein, wenn die Vorräte an energiereichem Phosphat erschöpft waren. In eindrucksvoller Weise demonstrierten HODGKIN und KEYNES (1953, 1955) die DNP-Wirkung an den Riesenfasern des Tintenfisches mit radioaktivem Na^{32} . Durch Dinitrophenol wurde die Geschwindigkeit der Natriumelimination reduziert. Nach Auswaschen von Dinitrophenol funktionierte die Ionpumpe 20 Minuten später wieder normal. Einen noch eindeutigeren Erfolg erbrachte die intracelluläre Injektion von energiereichem Phosphat, worauf an anderer Stelle noch eingegangen wird.

Die vorliegenden Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß die restitutiven Kationenverschiebungen enge Beziehungen zum Stoffwechsel der energiereichen Phosphorsäureester aufweisen und weiterhin, daß Atmung und Glykolyse nicht direkt, sondern unter Zwischenschaltung der Phosphorylierungen Einfluß auf die aktiven Kationenbewegungen nehmen, indem sie den Vorrat an energiereichem Phosphat immer wieder ergänzen.

Die restitutiven Stoffwechselprozesse lassen sich in ihren Grundzügen in folgendes Schema einordnen:

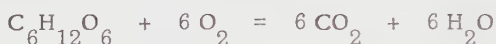


Der Zustand der Polarisation der Zell- bzw. Faseroberfläche, welcher als Folge der dort bestehenden Konzentrations- und Permeabilitätsunterschiede auftritt, ist Vorbedingung für die Erregungsleitung im Nervensystem sowie für die Kontakt- ilität der Muskelfasern. Voraussetzung für die Wirksamkeit des Kaliumspeichers als Energiequelle ist seine ständige Wiederauffüllung durch restitutive Stoffwechselprozesse. Die Mechanismen, derer sich der Organismus bedient, um Kalium- und Natriumionen gegen ein Konzentrationsgefälle zu verschieben, sind noch nicht voll aufgeklärt, sicher ist jedoch, daß der Kohlenhydratstoffwechsel und die energiereichen Phosphatverbindungen dabei von entscheidender Bedeutung sind.

4. BIOCHEMIE DER C₃-KÖRPER

Eine Fülle energieaufnehmender Reaktionen des Organismus wird energetisch gespeist vom Adenosintriphosphat = ATP, das als Vermittler zwischen energieverbrauchenden und energieliefernden Prozessen auftritt (18). Eine zentrale Stellung unter den energieliefernden Reaktionen nehmen dabei die Umsetzungen der Kohlenhydrate ein.

Als Glykolyse wird der zu Milchsäure führende anaerobe Abbau von Kohlenhydraten im Organismus höherer Tiere bezeichnet. Auch der aerobe Stoffwechsel verläuft anfänglich über zahlreiche Stufen der Glykolyse und unterscheidet sich von ihr nur durch die Verwendung der Co-Enzyme und die Einführung der Brenztraubensäure in den Krebs-Zyklus. Die glykolytischen Reaktionen liefern die Substrate für die oxydativen Vorgänge und stellen wahrscheinlich in den meisten Zellen die erste Stufe des Kohlenhydratstoffwechsels dar (19). Der anaerobe Abbau der Kohlenhydrate führt zu Kohlendioxyd und Wasser und wird als Atmungsreaktion bezeichnet:



Der glykolytische, anaerob verlaufende Abbau führt zu Milchsäure:



Der erste Schritt der Glykolyse besteht in einer Aufspaltung der phosphorylierten Hexose in zwei Moleküle Triosephosphat, das anschließend zu Phosphoglycerinsäure oxydiert wird. Unter Abspaltung des Phosphats entsteht aus Phosphoglycerinsäure Brenztraubensäure, die durch einen Oxydoreduktionsprozeß zu Milchsäure reduziert wird. Im folgenden sollen, entsprechend der Fragestellung, nur die Umsetzungen der von uns applizierten C₃-Körper behandelt werden.

Einen Überblick über die Umsetzungen der Kohlenhydrate gibt die Abb. 2.

In einer Gleichgewichtsreaktion wird Fructosediphosphat durch das Enzym Aldolase in zwei Triosen, in Phosphodioxyaceton und Phosphoglycerinaldehyd, gespalten. Phosphoglycerinaldehyd und Phosphodioxyaceton stehen über die gemeinsame Enolform in einem Gleichgewicht, das zu 96 % Dioxyacetonphosphat enthält (20). Das Enzym Triosephosphatisomerase mit einer sehr hohen Umsatzzahl beschleunigt die Gleichgewichtseinstellung und führt zu einer schnellen Bereitstellung von Glycerinaldehydphosphat für die folgende Reaktion. Triosephosphatdehydrogenase katalysiert die Oxydation des Phosphoglycerinaldehyds, wobei der entstandene Wasserstoff auf DPN⁺ übertragen wird. Damit verbunden ist die Phosphorylierung der Aldehydgruppe, es entsteht 1.3-Diphosphoglycerinsäure (NEGELEIN - Ester).

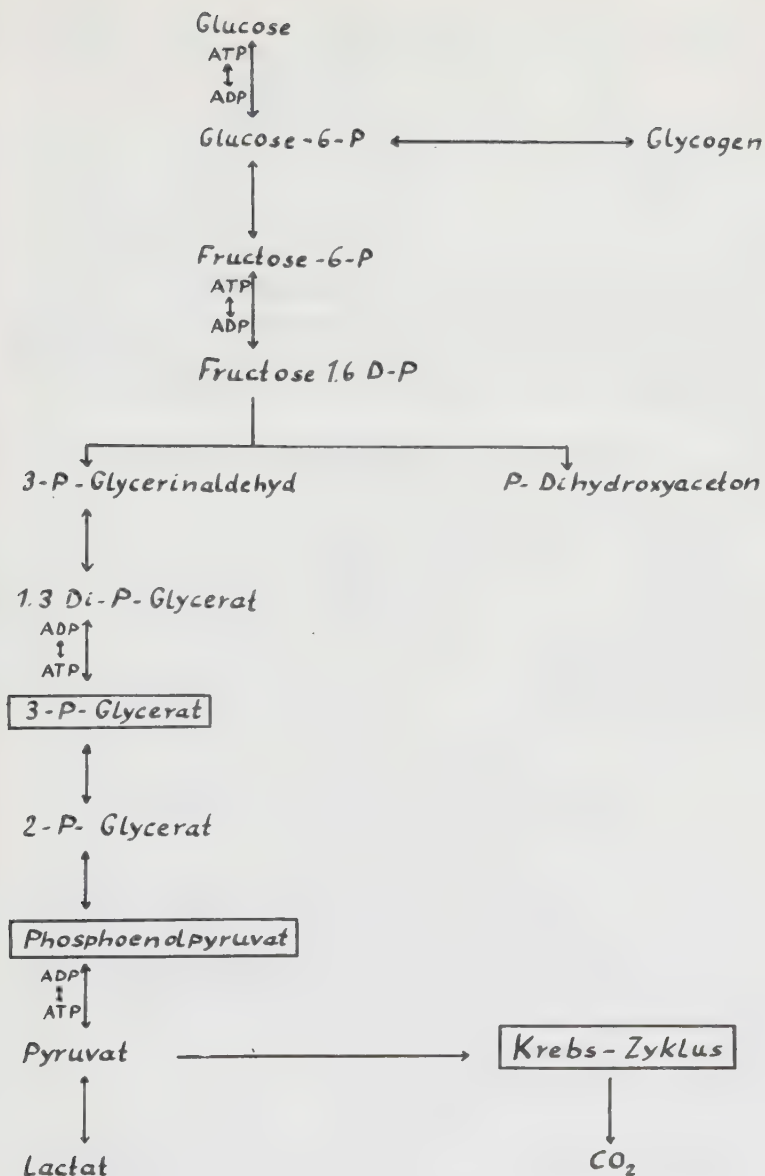
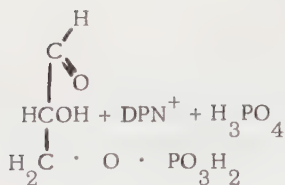
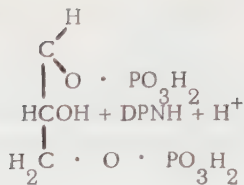


Abb. 2 Die biochemischen Umsetzungen der Kohlenhydrate

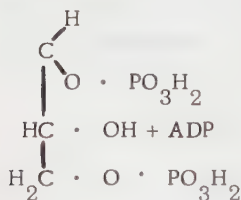


Phosphoglyceraldehyd

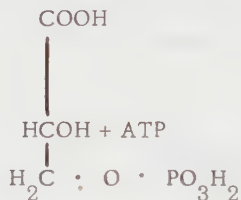


1, 3-Diphosphoglycerinsäure

Unter Freisetzung der Carboxylgruppe wird die Acylphosphatgruppe der 1,3-Diphosphoglycerinsäure gespalten und die Phosphatgruppe durch die Phosphoglyceratkinase auf ADP übertragen, das dadurch in ATP übergeführt wird (Substratkettenphosphorylierung). Die neue Verbindung heißt 3-Phosphoglycerinsäure (NILSSON-Ester)



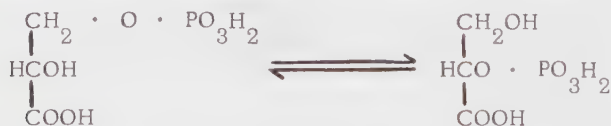
1, 3-Diphosphoglycerinsäure



3-Phosphoglycerinsäure

Entscheidender Vorgang bei dieser Reaktion ist die Überführung anorganischen Phosphats in organische Bindung und die Übertragung der organisch gebundenen Phosphatgruppe auf ADP mit Bildung einer energiereichen Phosphatbindung.

Durch intramolekulare Umlagerung der Phosphatgruppe wird 3-Phosphoglycerinsäure unter Einwirkung der Phosphoglyceromutase in 2-Phosphoglycerinsäure übergeführt. Das Enzym erfordert für seine Wirksamkeit die Anwesenheit katalytischer Mengen von 2,3-Diphosphoglycerinsäure (21). Die Gleichgewichtskonstante für die intramolekulare Umlagerung von 3-PG zu 2-PG beträgt 5.0 (22).



3-Phosphoglycerinsäure

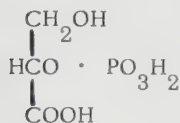
2-Phosphoglycerinsäure

Anschließend wird durch die Enolase 2-Phosphoglycerinsäure unter Wasserabspaltung in Phosphoenolbrenztraubensäure umgewandelt. Die Wirksamkeit der Enolase

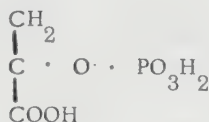
ist gebunden an das Vorhandensein bestimmter 2-wertiger Metallionen, wie Mg^{++} oder Zn^{++} (23). Die Gleichgewichtskonstante der Enolasreaktion ist

$$K = \frac{\text{Phosphoenolpyruvat}}{2\text{-Phosphoglycerinsäure}} = 6.30$$

Die Konstante ist p_H^- und Metallabhängig.



2-Phosphoglycerinsäure



Phosphoenolbrenztraubensäure

Durch die Umlagerung der Phosphoglycerinsäure in Phosphoenolbrenztraubensäure entsteht eine weitere energiereiche Phosphatverbindung. Unter der Einwirkung des Enzyms Pyruvatkinase wird Phosphoenolbrenztraubensäure dephosphoryliert und die freigewordene Phosphatgruppe auf ADP übertragen, das dadurch in ATP übergeht. Es entsteht dabei als wichtigster Metabolit am aeroben wie im anaeroben Kohlenhydratstoffwechsel Brenztraubensäure (= Pyruvat). Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit zugunsten der ATP-Bildung, MEYERHOF und OESPER ermittelten die Gleichgewichtskonstante zu $2 \cdot 10^3$ bei 30°C . Die enzymatische Aktivität der Pyruvatkinase ist an die Gegenwart von Mg^{++} und K^+ gebunden (24, 25, 26).



Phosphoenolbrenztraubensäure

Pyruvat

In einem weiteren Reaktionsschritt wird die Glykolyse abgeschlossen durch die Milchsäuredehydrogenase, welche die Brenztraubensäure reduziert und das Pyridin-nucleotid wieder in dehydrierter Form zur Katalyse der Triosedehydratierung zur Verfügung stellt.

Der glykolytische Abbau der Kohlenhydrate bis zur Stufe der Milchsäure liefert zwei energiereiche Phosphatverbindungen, es wird also nur ein geringer Teil der Gesamtenergie der Kohlenhydrate ausgenutzt. Der Vorteil der energieliefernden anaeroben Reaktionen liegt jedoch darin, daß sie von der Sauerstoffversorgung unabhängig sind. Dementsprechend ist das glykolytische System in solchen Geweben entwickelt, in denen entweder unter physiologischen Bedingungen Sauerstoff-

mangel auftreten kann, wie im arbeitenden Muskel, oder die bei ungenügender Energieproduktion besonders leicht geschädigt werden, wie das Nervengewebe oder die Retina.

Eine bedeutend höhere Ausbeute an energiereichem Phosphat liefert der über den Tricarbonsäurecyclus führende oxydative Abbau der Kohlenhydrate.

Zur Unterhaltung energieverbrauchender Prozesse verfügt der Organismus über eine Standardform chemischer Energie, die energiereichen Phosphatverbindungen, deren Prototyp das Adenosintri-phosphat (ATP) darstellt, das zwei energiereiche Phosphatbindungen aufweist. Die Bildung von energiereichem Phosphat geschieht durch Kopplung der biologischen Oxydationen mit einer Reaktion, durch die aus anorganischem Phosphat und Adenosindiphosphat (ADP) Adenosintri-phosphat entsteht, wobei eine energiereiche Phosphatbindung synthetisiert wird.

Bezogen auf die bei der Hydrolyse frei werdende Energie (ΔG_0) lassen sich die Phosphatverbindungen in zwei Gruppen unterteilen:

Zur ersten zählen die Zuckerphosphate, darunter die Glycerophosphate und die Phosphoglycerinsäure. Die Werte von ΔG_0 für die Hydrolyse dieser Bindungen liegen zwischen 2000 und 3000 cal, lediglich 2-Phosphoglycerinsäure ($\Delta G_0 = 4050$ cal) und Glucose-1-phosphat ($\Delta G_0 = 4800$ cal) ergeben eine reichere Energieausbeute (LEUTHARDT).

Wesentlich höher mit 7000 bis 12000 cal (27) ist der die Hydrolyse begleitende Abfall der Energie in der Gruppe der sogenannten energiereichen Phosphatbindungen. Dazu gehören das ATP, die 1.3-Diphosphoglycerinsäure und die Phosphoenolbrenztraubensäure.

5. METHODIK

I. MATERIAL

a) Tiere

Sämtliche Versuche wurden an weißen männlichen Laboratoriumsratten (Alter ca. 4 Monate, Gewicht ca. 250 g) durchgeführt. Die Tiere erhielten während der ganzen Versuchsdauer Standardkost und Wasser ad lib. Um einheitliche Versuchsbedingungen zu erreichen, wurde acht Stunden vor der Nephrektomie das Futter, nach weiteren vier Stunden das Wasser entzogen. Nach Beendigung des operativen Eingriffes erhielten die Tiere wieder nach Belieben zu fressen und zu trinken.

b) Substanz

D-3-Phosphoglycerat-Natrium

Mol-Gewicht $3\text{-PG}\cdot\text{Na}_3 = 252.1$

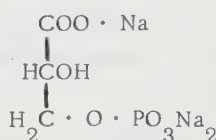
Mol-Gewicht $3\text{-PG}\cdot\text{H}_3 = 186.1$

Gehalt an 3-PG = 57.2 %

P
anorg. = 0.37%

P
Gesamt = 9.9 %

Na = 22.1 %



II. EINGRIFFE AM TIER

a) Doppelseitige Nephrektomie

In flacher Aethernarkose wurde nach Anlegen eines Paravertebralschnittes die Nierenkapsel abpräpariert, Nierenstil und Ureter mit Catgut unterbunden und die Niere unter Schonung der Nebenniere abgetragen. Anschließend wurde die Wunde schichtweise verschlossen. Der Eingriff dauerte 8 bis 9 Minuten, die Operationsmortalität betrug etwa 4 %. Nach Beendigung des Eingriffes erwachten die Tiere aus der Narkose, putzten sich oder liefen im Käfig herum. Etwa 24 Stunden nach der Nephrektomie wurden die Tiere apathisch und stellten die Nahrungsaufnahme ein. Später zuckten sie auf geringe Reize zusammen und saßen meist mit gestäubtem Fell da.

b) Zur Injektion des 3-PG-Na wurde die Schwanzvene der Tiere gewählt.

c) Durch Eröffnen der Herzspitze wurden die Tiere entblutet. Die dabei gewonnene Blutmenge betrug im Mittel 8 bis 10 ml.

III. CHEMISCHE ANALYSEN

A. Bestimmungen im Serum

Zur Durchführung der unter Punkt a bis d angeführten Analysen mußte, um eine ausreichende Serummenge zu erhalten, jeweils das Blut zweier Tiere verwendet werden, so daß die gefundenen Werte als Mittelwert aus dem Blut zweier Tiere zu betrachten sind.

- a) Die Harnstoffbestimmung erfolgte enzymatisch mit der Testkombination von BOEHRINGER in Anlehnung an die Methode von J. P. PETERS und D. D. van SYLKE. Dabei katalysiert das Enzym Urease die Reaktion



Ammoniak reagiert mit NESSLER's Reagens unter Bildung eines gelben Farbkomplexes, dessen Extinktion bei 436 m μ gegen einen Standardwert gemessen wird.

- b) Die Bestimmung des anorganischen und des Gesamtphosphats wurde nach folgendem Prinzip durchgeführt:
Durch Reduktion mit Metol wird Phosphorammoniummolybdat in "Molybdänblau" übergeführt. Nach Zugabe von Natriumacetat wird die Reduktion abgestoppt, so daß eine Stabilisierung der entstandenen Färbung erreicht wird. Die Extinktion wird im Photometer "Eppendorf" bei 578 m μ gemessen.
- c) Die Serumkonzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium wurden flammenphotometrisch (Flammenphotometer "Eppendorf") bestimmt.
- d) Die Bestimmung der Alkalireserve im Serum erfolgte titrimetrisch nach der von SCHIBNER angegebenen Methode.

B. Bestimmungen im Vollblut

Für den Nachweis von Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und 2,3 - Phosphoglycerinsäure wurde von zwei Ratten je 1 ml Blut entnommen und in ein vorbereitetes Gefäß mit 2 ml 8 %-iger Perchlorsäure übergeführt, die Mischung nach jeder Zugabe gut umgerührt und abzentrifugiert. Der Überstand wurde in einen 10 ml Meßzylinder gebracht und durch tropfenweise Zugabe von 2n KOH auf einen p_H - Wert von 6.5 tritiert, was mit Spezialindikatorpapier "MERCK" geprüft wurde. Die Mischung wurde kaltgestellt, nach einer halben Stunde der Überstand von der Fällung abdekantiert und 1 ml zum Test eingesetzt.

Die enzymatische Bestimmung der genannten Substanzen hat folgendes Prinzip zur Grundlage (28):

- a) Pyruvat + DPNH $\xrightarrow{\text{LDH}}$ Milchsäure + DPN⁺
- b) PEP + ADP $\xrightarrow{\text{PK}}$ Pyruvat + ATP (weiterer Ablauf wie a)
- c) 2 - PG $\xrightarrow{\text{ENOL}}$ PEP (weiterer Ablauf wie a) und b)
- d) 3 - PG $\xrightarrow{\text{PGM}}$ 2 - PG (weiterer Ablauf wie a), b) u. c)

Zur Vereinfachung der Tests wurden die Reaktionen c) und d) zu einem Schritt zusammengefaßt und die Enzyme Enolase und PGM gleichzeitig zugesetzt; die Ergebnisse, im folgenden als 2+3 - PG angeführt, stellen die Summe von 2-PG + 3-PG dar.

Die Bestimmungen wurden mit Reagentien der Firma C. F. BOEHRINGER und Söhne, Mannheim, durchgeführt.

Abkürzungen

PEP	= Phosphoenolpyruvat
2-PG	= 2-Phosphoglycerinsäure
3-PG	= 3-Phosphoglycerinsäure
DPN ⁺	= Diphosphopyridinnucleotid
DPNH	= reduziertes Diphosphopyridinnucleotid
ADP	= Adenosindiphosphat
ATP	= Adenosintri-phosphat
LDH	= Lactatdehydrogenase
PGM	= Phosphoglyceromutase
PK	= Pyruvatkinase

1. Vorversuch

Der Zeitpunkt der Blutentnahme wurde auf 24, 48 und 72 Stunden p.op. festgelegt.

Als optimale Injektionsdosis waren 100 mg 3-PG-Na in 2 ml aq. dest. ermittelt worden, eine Menge, die, ohne toxisch zu wirken, die höchste verträgliche Dosis darstellte (29).

2. Hauptversuch

- a) An einer Anzahl ($n = 9$ bis $n = 18$) nephrektomierter Tiere wurden die Blutveränderungen 24, 48 und 72 Stunden p.op. beobachtet.
Tab. 1 zeigt die Konzentrationsveränderungen im Serum bzw. Vollblut nephrektomierter urämischer Ratten. In Abb. 3 sind die Ergebnisse in logarithmischem Maßstab dargestellt. ^{x)}
- b) In einer weiteren Versuchsreihe wurden einer Anzahl ($n = 12$ bis 17) nephrektomierter, urämischer Tiere 48 Stunden p.op. 100 mg 3-PG-Na injiziert, 30 Minuten nach der Injektion wurden die Tiere entblutet. Abb. 4 zeigt in log. Maßstab die Konzentrationsveränderungen nach i.v. Applikation von 3-PG-Na.

In Tab. 2 sind die Meßwerte bei nicht injizierten nephrektomierten Tieren denen operierter Tiere 30 Minuten nach Applikation von 3-PG-Na gegenübergestellt.

Tab. 3 gibt an, welche Mengen der in 3-PG-Na enthaltenen Substanzen injiziert wurden. Die Konzentrationen sind meistens in mg angegeben und zu Vergleichszwecken in molare Einheiten umgerechnet. Der Sollanstieg stellt den errechneten Konzentrationswert für 3-PG-Na dar, wobei angenommen wird, daß die injizierte Substanz sich gleichmäßig in der Extracellulärflüssigkeit verteilt, ohne daß ein Austritt aus der ECF oder metabolische Umwandlungsprozesse stattfinden würden. Das Volumen der ECF beträgt für die verwendeten Ratten ca. 50 ml (30). Der Sollwert ist die Summe des Sollanstieges und des Konzentrationswertes nephrektomierter, nicht injizierter Tiere 48 Stunden p.op. Die Differenz zwischen den Konzentrationswerten nephrektomierter, nicht injizierter Tiere und den Konzentrationswerten injizierter Tiere ergibt den tatsächlichen Anstieg.

Die in den nachfolgenden Tabellen angegebenen Ergebnisse verstehen sich als Mittelwert $\pm$ doppelte Standardabweichung, d.h. Mittelwert $\pm$ Normalbereich.

^{x)} Für die freundliche Überlassung der Ausgangswerte danke ich Fräulein Jannuli.

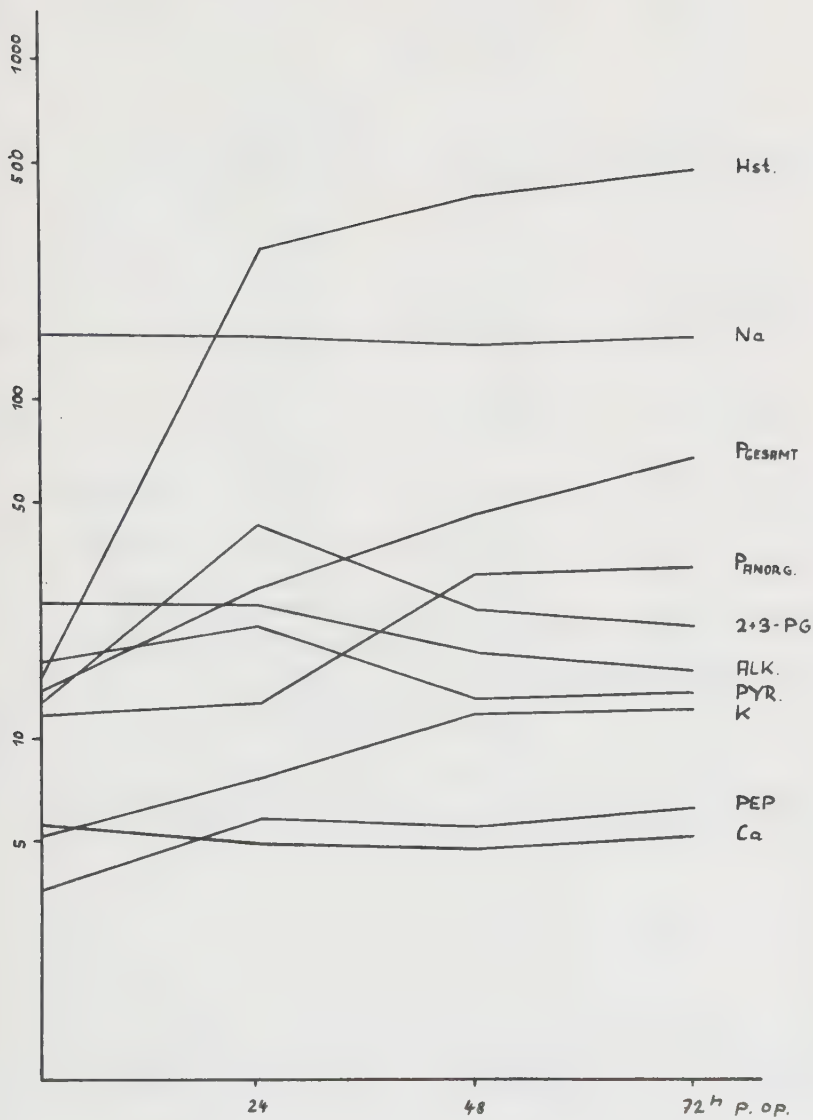


Abb. 3 Konzentrationsveränderungen in Blut und Serum nephrektomierter urämischer Ratten

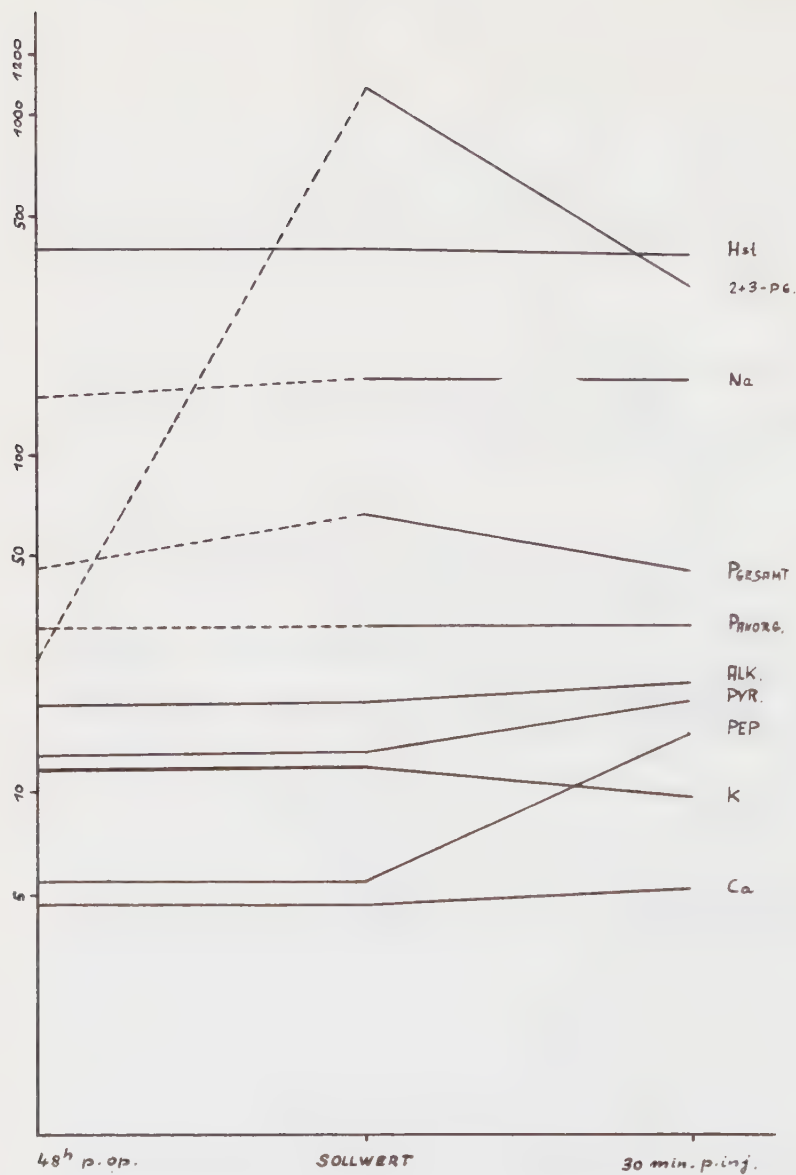


Abb. 4 Konzentrationsveränderungen in Blut und Serum 30 min nach Injektion von 100 mg 3-PG-Na bei urämischen Ratten 48 Stunden nach Nephrektomie

	Einheit	24 ^h	48 ^h	72 ^h p.op.
PYRUVAT	µg/ml	21.8 $\pm$ 9 n = 9	13.0 $\pm$ 5.8 n = 9	13.9 $\pm$ 5.2 n = 9
PEP	"	5.8 $\pm$ 2.8 n = 9	5.5 $\pm$ 3.4 n = 9	6.2 $\pm$ 4.2 n = 9
2+3-PG	"	43.2 $\pm$ 15.6 n = 9	24.8 $\pm$ 9.4 n = 9	21.6 $\pm$ 10.6 n = 9
HARNSTOFF	mg%	276 $\pm$ 99 n = 15	400 $\pm$ 108 n = 16	482 $\pm$ 195 n = 12
P _{anorg.}	"	12.6 $\pm$ 6.6 n = 16	30.7 $\pm$ 11.4 n = 17	32.5 $\pm$ 12.5 n = 10
P _{Gesamt}	"	27.6 $\pm$ 9 n = 13	46.6 $\pm$ 16.8 n = 15	67.8 $\pm$ 23.8 n = 11
NATRIUM	mval/l	153 $\pm$ 20.4 n = 15	146 $\pm$ 30.6 n = 17	155 $\pm$ 32.6 n = 11
KALIUM	"	7.5 $\pm$ 3 n = 17	12.0 $\pm$ 4.8 n = 18	12.2 $\pm$ 1.9 n = 10
CALCIUM	"	4.9 $\pm$ 1.1 n = 16	4.7 $\pm$ 1.3 n = 18	5.2 $\pm$ 1.1 n = 11
ALKALI	"	25 $\pm$ 8.4 n = 17	18 $\pm$ 2.8 n = 13	16 $\pm$ 7.8 n = 11

	Einheiten	nicht inj. Tiere	mit 100 mg 3 PG-Na injizierte Tiere 1/2 Std. p. inject.
PYRUVAT	$\mu\text{g/ml}$	13.0 ± 5.8 n = 9	18.6 ± 7.6 n = 12
PEP	"	5.5 ± 3.4 n = 9	14.8 ± 6.4 n = 12
2+3-PG	"	24.8 ± 9.4 n = 9	314 ± 84 n = 13
HARNSTOFF	mg%	400 ± 108 n = 16	382 ± 64 n = 17
P _{anorg.}	"	30.7 ± 11.4 n = 17	31.4 ± 8.2 n = 14
P _{Gesamt}	"	46.6 ± 16.8 n = 15	44.7 ± 9.2 n = 14
NATRIUM	mval/l	146 ± 30.6 n = 17	162 ± 10 n = 15
KALIUM	"	12.0 ± 4.8 n = 18	9.8 ± 1.1 n = 15
CALCIUM	"	4.7 ± 1.3 n = 18	5.2 ± 1.2 n = 15
ALKALI	"	18 ± 2.8 n = 13	21 ± 4 n = 17

SOLLANSTIEG, SOLLWERT UND TATSÄCHLICHER ANSTIEG 30 min NACH DER INJEKTION
VON 100 mg 3-PG-Na.

Tab. 3

Injiziert wurden Menge	Substanz	μ Mol bzw. μ val	Wert vor der Injektion	Sollanstieg	Sollwert	tatsächlicher Anstieg nach 30 min	% des Soll- anstieges
0	Pyruvat	0	13.0 μ g/ml	0	13.0 μ g/ml	+ 5.6 μ g/ml	Ø
0	PEP	0	5.5 "	0	5.5 "	+ 9.3 "	Ø
57.2 mg	2+3-PG	307.5	24.8 "	+1114 μ g/ml	1170	" + 289 "	25.3 %
0	Harnstoff	0	400 mg %	0	400 mg %	- 18 mg %	Ø
0.37 mg	P anorg.	12	30.7 "	+0.74 mg %	31.4 "	+ 0.7 "	95 %
9.9 mg	P Gesamt	319	46.6 "	+19.8 "	66.4	- 1.9 "	Ø
961 μ val	Natrium	961	146 "	+19.3 mval/l	165 mval/l	+ 16 mval/l	83 %
0	Kalium	0	12 "	0	12 "	- 2.2 "	Ø
0	Calcium	0	4.7 "	0	4.7 "	+ 0.5 "	Ø
0	Alkali	0	18 "	0	18 "	+ 3 "	Ø

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wie aus den Tabellen hervorgeht, entwickelte sich bei allen nephrektomierten Tieren vor Ablauf von 48 Stunden das Vollbild einer Urämie, gekennzeichnet durch einen gesteigerten Zellkatabolismus mit Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut und Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationen im Extracellulärraum. Eindrucksvollstes Symptom der allgemeinen Zellschädigung ist der steile Anstieg des extracellulären Kaliums sowie die rasche Zunahme der Harnstoffkonzentration bei gleichzeitigem Absinken der Alkalireserve. Als weiteres Merkmal der urämischen Stoffwechselintoxikation fand sich eine ausgesprochene Hyperphosphatämie, in besonderem Maße den Gesamtphosphor betreffend. Die Werte für Natrium und Calcium erfuhren während der Anurie nur geringfügige Veränderungen. Ebenso wenig ausgeprägt stellen sich die Konzentrationsveränderungen für Pyruvat, Phosphoenolbrenztraubensäure und 2+3-Phosphoglycerat dar.

Ein Vergleich des Sollanstieges mit den tatsächlich gemessenen Werten zeigt für das Gesamtphosphat, daß trotz Applikation von 3-Phosphoglycerat-Natrium die Fraktion des Gesamtphosphors eine starke Abnahme ihrer Serumkonzentration aufweist und sogar unter den Ausgangswert absinkt. Der anorganische Phosphor zeigt dagegen einen leichten Anstieg und erreicht nahezu den Sollwert, was die Vermutung nahelegt, daß der injizierte Phosphorsäureester zu einem gewissen Teil selbst gespalten wird. Die Natriumkonzentrationen steigen nach der Injektion deutlich an und erreichen 83 % ihres Sollwertes. Wie erwartet, erfuhren die Harnstoffkonzentrationen durch die Applikation von 3-Phosphoglycerat-Natrium keine wesentlichen Änderungen, desgleichen war ein deutlicher Effekt auf die Höhe des Calciumspiegels nicht zu beobachten. Die metabolische Verwertung des applizierten C_3 -Körpers zeigt sich in der günstigen Beeinflussung der acidotischen Stoffwechsellaage, erkennbar an der eindeutigen Erhöhung der Alkalireserve bei den behandelten Tieren gegenüber den unbehandelten. Als wichtigstes Resultat der Untersuchungen ist der positive Einfluß auf die Kaliumintoxikation durch die zur Anwendung gelangte Substanz zu nennen. 30 Minuten p. inj. fand sich eine Senkung des Kaliumspiegels um 18,3 %, wobei der Abfall der hohen extracellulären Kaliumkonzentrationen mit 30,3 % nach zwei Stunden sein Maximum erreichte und nach viereinhalb Stunden immer noch 25,2 % betrug (29).

Die bisher übliche Anwendung von Glukoselösungen zur Therapie des akuten Nierenversagens ging von der Vorstellung aus, daß hochkonzentrierte Glukoseinfusionen durch Bildung von Glykogen eine Fixierung des Kaliums in der Zelle bewirkten, ein Prozeß, den man durch gleichzeitige Gabe von Insulin zu fördern versuchte. Neuere Untersuchungen lassen diese Theorie jedoch zweifelhaft erscheinen (29). Im Tierexperiment konnte nämlich gezeigt werden, daß nach Applika-

tion von C_3 - Körpern zwar eine deutliche Senkung des Kaliumspiegels eintrat, eine vermehrte Glykogenbildung dagegen in keinem Fall zu beobachten war. Eine weitere interessante Beobachtung erbrachten intracelluläre Messungen der Membranpotentiale bei nephrektomierten Ratten (29), die während der Urämie, in Abhängigkeit vom Ansteigen des Serumkaliumspiegels, eine deutliche Verringerung zeigten. Bei Messungen der Membranpotentiale nach Applikation von C_3 - Körpern fanden sich Zusammenhänge zwischen der Normalisierung des Kaliumgradienten und der Änderung der Membranpotentiale dahingehend, daß die Abnahme des Kaliumspiegels in der Extracellulärflüssigkeit konform ging mit einem Anstieg der Membranpotentiale.

Ausgehend von dieser Beobachtung nehmen wir deshalb an, daß die Glukosezufuhr zu einer Bereitstellung energiereicher Phosphatverbindungen, wahrscheinlich in Form von ATP führt, das sich in den Prozeß der Überführung des Kaliums aus dem Extracellulärraum in den intracellulären Raum einschaltet.

Die Rückresorption von Kalium aus dem Extracellulärraum erfolgt gegen ein Diffusionsgefälle und benötigt daher den Aufwand von Energie. Es ist denkbar, daß die urämische Stoffwechselintoxikation eine energetische Insuffizienz der Zelle bewirkt, die sich in einer Abnahme der Phosphorylierungsgeschwindigkeit sowie in einer Erschöpfung der energiereichen Phosphatester äußert, als deren Folge eine Hemmung des aktiven Kationentransportes eintritt. Durch die Zuführung von 3-Phosphoglycerat-Natrium wird dem Organismus eine Verbindung angeboten, welche in der Lage ist, über wenige Zwischenstufen hinweg den Bestand an energiereichem Phosphat aufzufüllen und auf diesem Wege zu einer Aktivierung der Ionenpumpen beizutragen. Die Applikation von 3-Phosphoglycerat-Natrium bei nephrektomierten urämischen Ratten würde demnach unter Zwischenschaltung energiereicher Verbindungen vom Typ des Adenosintriphosphats die für die restitutiven Kationenbewegungen erforderliche Energie bereitstellen und somit einem Konzentrationsausgleich zwischen intra- und extracellulärer Flüssigkeit entgegenwirken.

Die ausschlaggebende Bedeutung der energiereichen Phosphate für den Betrieb der Ionenpumpen konnte GARDOS 1954 an menschlichen Erythrocyten nachweisen, die künstlich mit ATP angereichert worden waren, das im Stoffwechsel umgesetzt wurde und zu einer beträchtlichen Steigerung der intracellulären Kaliumfixierung führte (31). CALDWELL, HODGKIN, KEYNES und SHA'W (32) untersuchten vor wenigen Jahren am Riesenaxon des Cephalopoden *Loligo* die Zusammenhänge zwischen Pumpleistung und gleichzeitig in der Zelle ablaufenden chemischen Reaktionen. Nach Anhäufung von Natrium im Inneren der Faser wurden durch Vergiftung mit Cyanid oder Dinitrophenol die restitutiven Stoffwechselprozesse entkoppelt und die Tätigkeit der Ionenpumpen zum Erliegen gebracht. Durch intracellu-

läre Injektion energiereicher Phosphatverbindungen (ATP, PEP) gelang es, den Pumpemechanismus nach kurzer Zeit wieder in Gang zu bringen. Dabei ließ sich zeigen, daß die Anzahl der aus dem Zellinneren abgeschobenen Natriumionen proportional der Menge der injizierten Phosphatester ist und eine Übereinstimmung zwischen Pumpleistung und dem Angebot an energiereichem Phosphat besteht.

Auf Grund der vorliegenden Befunde darf man annehmen, daß die katabolische Verwertung des 3-Phosphoglycerat-Natriums und die dadurch ermöglichte Synthese energiereicher Phosphate für den eindrucksvollen Abfall des Kaliumspiegels verantwortlich ist. Der Abbau des 3-Phosphoglycerat-Natriums führt über das 2-Phosphoglycerat-Natrium zu Phosphoenolpyruvat, über dessen weitere Verwertung sich genaue Angaben nicht machen lassen. Es könnte unmittelbar zur Energieversorgung der Ionenpumpen beitragen oder aber in die Glykolyse eingehen und zur Regenerierung des ATP-Speichers beitragen oder schließlich durch Veratmung im Krebscyclus zum Aufbau energiereicher Verbindungen verwendet werden. Die günstige Beeinflussung des urämischen Stoffwechselgeschehens bei der Ratte dürfte somit auf die Verwertung der genannten Substanz im intermediären Stoffwechsel und die dadurch bedingte Bereitstellung energiereicher Phosphatverbindungen zurückzuführen sein.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen über den Einfluß von 3-Phosphoglycerat-Natrium auf den Stoffwechsel nephrektomierter urämischer Ratten. Es werden die im Verlauf der Anurie beobachteten Konzentrationsveränderungen im Blut und Serum der nephrektomierten Tiere sowie die Ergebnisse nach Applikation der genannten Substanz mitgeteilt. Die Messungen ergaben 30 Minuten nach der Injektion von 3-Phosphoglycerat-Natrium eine deutliche Abnahme der Konzentrationswerte für die zugeführte Substanz in der Extracellulärflüssigkeit, bezogen auf die rechnerisch ermittelten Werte, was zu der Annahme berechtigt, daß ein Teil der applizierten Substanz schon nach kurzer Zeit im intermediären Stoffwechsel verwertet wurde.

Als wichtigstes Resultat der Untersuchungen ist die günstige Beeinflussung der Kaliumintoxikation, meßbar an der deutlichen Abnahme der Serumkaliumkonzentrationen, zu nennen. Als Ursache für diese Kaliumsenkung wird die metabolische Verwertung des 3-Phosphoglycerat-Natriums und die dadurch ermöglichte Bereitstellung energiereicher Phosphate diskutiert. Durch ein erhöhtes Angebot an energiereichen Phosphorsäureestern dürften die Ionenpumpen, die durch ihre Tätigkeit die ursprünglichen Konzentrationsgradienten für das Kalium wiederherstellen, aktiviert werden.

Ausgehend von der Voraussetzung, daß die Hemmung des aktiven Kationentransportes durch eine schwere energetische Insuffizienz der Zelle bedingt ist, die sich in einer rapiden Abnahme der Phosphorylierungsgeschwindigkeit und in einer Erschöpfung der Vorräte an energiereichem Phosphat äußert, bedeutet die Zuführung von 3-Phosphoglycerat-Natrium während der Urämie eine Verbesserung der energetischen Versorgung der Zelle und damit eine Zunahme der restitutiven Kationenbewegungen.

LITERATURNACHWEIS

1. SARRE, H. Med. Welt, 17 (1960), 871 - 77
2. SARRE, H. Nierenkrankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959
3. LOSSE, H. und MOHR, H.J. Medizinische, 51 (1958), 2081 - 89
4. PETHOLD, F.A. und KESSEL, M. Der Internist, 1 (1960), 85 - 98
5. MØLLER, K.O. Pharmakologie. B. Schwabe Verlag, Basel/Stuttgart 1961
6. BÜCHNER, F. Spezielle Pathologie. Urban und Schwarzenberg, München/Berlin 1960
7. SARRE, H. Verhandl. dtsch. Ges. Inn. Med. 64 (1958), 496 - 514
8. RAAB, W. The heart in Uremia. Baltimore, Williams and Wilkins 1953
9. CORT, J.H. und FENCL, V. Physiologie der Körperflüssigkeiten. VEB G. Fischer Verlag, Jena 1958
10. KEATING, R.E., WICHSELBAUM, T.E., ALAINS, M., MARGRAF, H.W.
a. ELMAN, R. Surg. Gynec. a. Obstet. 96 (1953), 323
11. MERRILL, J.P. Die Behandlung der Niereninsuffizienz. Urban und Schwarzenberg, München/Berlin 1959
12. MASSON, G., CORCORAN, A.C., PAGE, J.H. J. Lab. a. Clin. Med., 34 (1949), 925
13. AEBI, H. Dtsch. med. J. 13 (1956), 429 - 34
14. FLECKENSTEIN, A. Der Kalium - Natrium - Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955
15. FLECKENSTEIN, A., GERLACH, E. u. JANKE, J. Schweiz. med. Wschr, 37 (1956) 1041 - 45
16. SCHNEIDER, M. Physiologie des Menschen. Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960

17. BLEICHERT, A. Nauheimer Fortbildungslehrgänge Band 26, 1961
18. THANNHAUSERS Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Herausgegeben von N. Zöllner, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957
19. LEUTHARDT, F. Lehrbuch der physiologischen Chemie
W. de Gruyter u. Co, Berlin 1961
20. KARLSON, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1962
21. SUTHERLAND, E.W., POSTERNAK, T.Z., CORI, C.F.
J. Biol. Chem. 179 (1949), 501
22. COWGILL, R.W. a. PIZER, L.J.
J. Biol. Chem. 223 (1956), 885
23. WOLD, F. a. BALLOU, C.E.
J. Biol. Chem. 227 (1957), 313
J. Biol. Chem. 227 (1957), 301
24. LARDY, H.A. a. ZIEGLER, J.
J. Biol. Chem. 159 (1945), 343
25. MEYERHOF, O. a. OESPER, P.
J. Biol. Chem. 179 (1949), 1371
26. BOYER, P.D., LARDY, H.A., PHILLIPS, P.H.
J. Biol. Chem. 146 (1942), 673
149 (1943), 529
27. PARDEE a. INGRAHAM in D.M. Greenberg
Metabolic Pathways, Vol. 1, Academic Press, N.Y.,
London 1961
28. ZCOCK, R., ECKERT, L.
in Methoden der enzymatischen Analyse. Herausgegeben von H.U. Bergmeyer Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Bergstr. 1962
29. MATOUSCHEK, E. Über den Einfluß phosphorylierter C_3 -Körper auf den Stoffwechsel urämischer Ratten.
Habilitationsschrift, München 1962
30. GEIGY AG, Basel, Wissenschaftliche Tabellen 1955

31. GARDOS, G. Acta physiol. Acad. Sci. hungar. 6 (1954), 191
32. CALDWELL, P.C., HODGKIN, H.L., KEYNES, R.D., SHAW, T.I.
J. Physiol. 152 (1960), 561.

Herrn Professor Dr. F. MAY danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die entgegenkommende und großzügige Unterstützung während meiner Tätigkeit in den Laboratorien der Urologischen Klinik.

Herrn Privatdozent Dr. med. et rer. nat. E. MATOUSCHEK gilt mein aufrichtiger Dank für seine Unterstützung und Beratung sowie für sein förderndes Interesse am Fortgang der Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. G. MICHAL von der Firma C.F. Boehringer und Söhne, Mannheim, Biochemische Abteilung Tutzing, danke ich für seine wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Heinz Klems, geb. am 28.10.1938 in Dortmund als Sohn des Dr. med. Heinrich Klems und seiner Frau Gertrud, geb. Kaiser. Besuch der Volksschule in Miehlen/Taunus und Dortmund sowie des Stadtgymnasiums zu Dortmund (6.3.1958 Ablegung der Reifeprüfung). Seitdem Studium der Medizin in Köln (Ablegung der ärztlichen Vorprüfung am 26.10.1960), Hamburg und München. 8.6.1964 Abschluß des Staatsexamens in München.



